

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 17.3.2026. године, број 7/XIV-3/3-ПМ именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Преваленца резистенције на ацетилсалицилну киселину и њен утицај на ране исходе хируршке реваскуларизације миокарда “

кандидата др Петра Милачића, запосленог на Институту за кардиоваскуларне болести Дедиње у Београду.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Светозар Путник	Професор	Кардиохирургија	МФУБ
др Петар Вуковић	Доцент	Кардиохирургија	МФУБ
др Ивана Петровић	Доцент	Кардиологија	МФ Бања Лука

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторке дисертације

Докторска дисертација др Петра А. Милачића написана је у складу са савременим научним принципима и структурно је подељена на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. Рад садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о

комисији и списак скраћеница коришћених у тексту. Дисертација је написана на укупно 88 страна и садржи укупно 34 табеле, 18 графика и 12 слика.

У **уводу** докторске дисертације кандидат је на јасан, систематичан и научно утемељен начин приказао коронарну артеријску болест као један од водећих узрока морбидитета и морталитета савременог друштва. Детаљно су анализирани етиопатогенетски механизми настанка болести, са посебним освртом на атеросклеротски процес, инфламаторне механизме и улогу фактора ризика у развоју и прогресији обољења. Такође је приказана клиничка презентација болести, укључујући различите облике акутног и хроничног коронарног синдрома. У наставку је дат свеобухватан приказ савремених терапијских приступа, са посебним нагласком на хируршку реваскуларизацију миокарда као значајан модалитет лечења. Кандидат критички сагледава место CABG процедуре у односу на друге терапијске опције, уз осврт на савремене препоруке и клиничку праксу.

Посебан сегмент увода посвећен је ацетилсалицилној киселини, њеном механизму деловања и значају у превенцији тромботских компликација. Истакнут је проблем резистенције на ацетилсалицилну киселину, са анализом њених потенцијалних механизма и могућег клиничког значаја код болесника подвргнутих хируршкој реваскуларизацији миокарда. Увод је заокружен критичким прегледом релевантне литературе, при чему је јасно наглашен недостатак конзистентних података о клиничком значају резистенције на ацетилсалицилну киселину у овој популацији, чиме је оправдана актуелност и научна заснованост спроведеног истраживања.

Циљеви рада су прецизно дефинисани и обухватају испитивање утицаја лабораторијски потврђене резистенције на ацетилсалицилну киселину на ране клиничке исходе код болесника подвргнутих хируршкој реваскуларизацији миокарда. Као секундарни циљеви наведени су утврђивање преваленције резистенције на ацетилсалицилну киселину, као и анализа њене повезаности са раном оклузијом графтова и другим постоперативним компликацијама.

У поглављу **материјал и методе** кандидат је на јасан и методолошки исправан начин описао дизајн и спровођење истраживања. Студија је реализована као опсервациона кохортна анализа болесника подвргнутих елективној хируршкој реваскуларизацији миокарда, при чему је у истраживање укључено 170 испитаника. Преоперативна процена

тромбоцитне функције извршена је применом ASPI теста, на основу којег су испитаници подељени у групе респондера и нереспондера. Детаљно су дефинисани критеријуми за укључивање и искључивање, а сви релевантни демографски, клинички и лабораторијски подаци прикупљени су из институционалне базе података. Рана проходност графтова процењена је применом СТ коронарографије, док су клинички исходи дефинисани у складу са важећим међународним критеријумима и обухватили су најзначајније периперативне компликације. Период праћења обухватио је првих 30 дана након операције, а статистичка анализа изведена је применом адекватних метода, што омогућава поуздану интерпретацију резултата. Истраживање је спроведено у складу са етичким принципима Хелсиншке декларације и уз одобрење етичког комитета, Медицинског факултета, Универзитета у Београду и етичког комитета установе где је спроведено – Института за кардиоваскуларне болести Дедиње.

У поглављу **резултати** јасно су приказани сви добијени подаци. Утврђено је да је резистенција на ацетилсалицилну киселину присутна код 20% испитаника, али да није повезана са статистички значајним повећањем ризика од раних постоперативних компликација.

Дискусија је написана прегледно и критички, уз поређење добијених резултата са резултатима других студија. Закључци сажето приказују најважније налазе, док коришћена литература обухвата релевантне и савремене изворе.

Коришћена **литература** садржи списак од 138 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Преваленција резистенције на ацетилсалицилну киселину и њен утицај на ране исходе хируршке реваскуларизације миокарда”, аутора Петра Милачића, констатујемо да утврђено подудараре текста износи 10%. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена и библиографских

података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18). На основу тога може се закључити да докторска дисертација представља оригиналан научни рад.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

Резултати спроведеног истраживања пружају детаљан и свеобухватан увид у преваленцију резистенције на ацетилсалицилну киселину и њен потенцијални утицај на ране исходе хируршке реваскуларизације миокарда. Анализом прикупљених података утврђено је да је лабораторијски потврђена резистенција на ацетилсалицилну киселину присутна код 20% испитаника, што указује на значајну учесталост варијабилности одговора на антитромбоцитну терапију у клиничкој пракси. Овај налаз је у складу са резултатима бројних претходних студија, у којима се преваленција резистенције креће у широком распону, у зависности од коришћених дијагностичких метода и карактеристика испитиване популације.

Упоредном анализом група испитаника, формираних на основу резултата ASPI теста, није утврђена статистички значајна разлика у учесталости главних раних постоперативних компликација. Конкретно, учесталост периперативног инфаркта миокарда, који представља један од најзначајнијих клиничких исхода након CABG процедуре, није се значајно разликовала између испитиваних група. Слично томе, ни рана оклузија графтова, као кључни показатељ успешности хируршке реваскуларизације, није показала значајну повезаност са присуством резистенције на ацетилсалицилну киселину.

Додатно, анализа других релевантних клиничких исхода, укључујући постоперативно крварење, акутно оштећење бубрега и тридесетодневни морталитет, није показала статистички значајне разлике између група респондера и нереспондера. Ови резултати указују да лабораторијски дефинисана резистенција на ацетилсалицилну киселину, посматрана изоловано, нема пресудан утицај на рани постоперативни ток код болесника подвргнутих хируршкој реваскуларизацији миокарда.

Посебно је значајна анализа композитног тридесетодневног исхемијског исхода, који обједињује више клинички релевантних догађаја и представља свеобухватни показатељ

успешности лечења. Ни у овом сегменту није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група, што додатно потврђује закључак да резистенција на ацетилсалицилну киселину, као лабораторијски параметар, нема јасно дефинисан клинички значај у раном постоперативном периоду.

С друге стране, резултати мултиваријантне анализе указују на постојање других фактора који имају значајнији утицај на исход лечења. Као независан предиктор ране оклузије графтова издвојен је женски пол, што указује на могуће биолошке и клиничке разлике које могу утицати на исход хируршке интервенције. Овај налаз је у складу са појединим студијама које указују на различите профиле ризика и терапијског одговора код мушкараца и жена.

Даљом анализом утврђено је да рани исходи хируршке реваскуларизације миокарда зависе од сложене интеракције више фактора. Међу њима се издвајају технички аспекти хируршког захвата, избор и квалитет графтова, периоперативна хемодинамика, као и присуство коморбидитета код болесника. У том контексту, утицај једног лабораторијског параметра, као што је резистенција на ацетилсалицилну киселину, показује се као ограничен и недовољан да самостално предвиди клинички исход.

Резултати овог истраживања имају значајне практичне импликације. Пре свега, доводи се у питање оправданост рутинске примене тестова за процену резистенције на ацетилсалицилну киселину код свих болесника који се подвргавају CABG процедури, с обзиром на то да није показана јасна повезаност са клиничким исходима. Ово може допринети рационализацији дијагностичких процедура и оптимизацији клиничке праксе.

Истовремено, добијени резултати указују на потребу за даљим истраживањима која би укључила већи број испитаника, продужен период праћења и примену додатних метода за процену тромбоцитне функције. Посебан значај имала би и истраживања усмерена на идентификацију подгрупа болесника код којих би резистенција на ацетилсалицилну киселину могла имати клинички значај.

У целини посматрано, резултати ове докторске дисертације значајно доприносе разумевању комплексних механизма који одређују исходе хируршке реваскуларизације миокарда. Они указују да резистенција на ацетилсалицилну киселину, иако релативно честа, нема пресудан утицај на ране постоперативне исходе, те да је неопходно шире сагледавање фактора ризика у процени прогностичког значаја код ових болесника.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Резултати приказани у овој докторској дисертацији у великој мери су у складу са актуелним, али и делимично контрадикторним налазима доступним у савременој научној литератури која се бави проблемом резистенције на ацетилсалицилну киселину и њеним клиничким значајем код болесника са коронарном артеријском болешћу. Иако је ацетилсалицилна киселина дуго препозната као основа антитромбоцитне терапије, бројна истраживања указала су на постојање варијабилности у одговору на ову терапију, што је довело до увођења концепта аспиринаске резистенције.

Преваленција резистенције на ацетилсалицилну киселину у овој студији, која износи 20%, у складу је са подацима из литературе. Тако су Matthew P. Gum и сарадници (2001, *Circulation*) показали значајну варијабилност у одговору на терапију, док John W. Eikelboom (2002, *Circulation*) указује на потенцијални клинички значај овог феномена. Ови налази су додатно потврђени у прегледним радовима, укључујући David Lordkipanidze (2007, *Journal of the American College of Cardiology*), који наглашава да лабораторијски дефинисана резистенција не мора имати директну клиничку корелацију.

Резултати ове дисертације, који не показују статистички значајну повезаност између резистенције на ацетилсалицилну киселину и раних постоперативних компликација, у складу су са налазима савремених клиничких студија и препорука стручних друштава. European Society of Cardiology (2018, *European Heart Journal*), као и American Heart Association и American College of Cardiology смернице, не препоручују рутинско тестирање тромбоцитне функције код свих пацијената, указујући на ограничену клиничку корист оваквог приступа.

Ови ставови потврђени су и резултатима великих рандомизованих студија. Matthew J. Price (2011, *New England Journal of Medicine*) показао је да прилагођавање терапије на основу тестирања тромбоцитне реактивности не доводи до значајног смањења кардиоваскуларних догађаја, док Philippe Gabriel Steg (2012, *New England Journal of Medicine*) није потврдио корист од рутинског мониторинга тромбоцитне функције код пацијената подвргнутих коронарним интервенцијама.

С друге стране, поједине студије указују на потенцијално неповољан значај резистенције на ацетилсалицилну киселину, посебно у дугорочном праћењу. W. A. Breet (2010,

Journal of the American College of Cardiology) и Xiaodong Chen (2006, *American Journal of Cardiology*) показују повећан ризик од кардиоваскуларних догађаја код пацијената са смањеним одговором на терапију, али углавном у различитим клиничким контекстима, што ограничава директну применљивост на популацију болесника подвргнутих CABG процедуре.

Резултати ове дисертације који указују да резистенција на ацетилсалицилну киселину нема значајан утицај на рану оклузију графтова у складу су са класичним и савременим студијама које наглашавају значај хируршких фактора. Lawrence Goldman (1988, *New England Journal of Medicine*) и George M. Fitzgibbon (1996, *Journal of the American College of Cardiology*) указују да су техника операције, квалитет графта и хемодинамички услови доминантни фактори који одређују проходност графтова.

Значај полних разлика у исходима лечења такође је добро документован. Viola Vaccarino (1999, *New England Journal of Medicine*) показује да постоје значајне разлике у клиничким исходима између мушкараца и жена, што је у складу са резултатима ове дисертације, где је женски пол идентификован као предиктор ране оклузије графтова.

Поред тога, савремена истраживања наглашавају ограничену предиктивну вредност изолованих лабораторијских параметара. Robert F. Storey (2010, *Circulation*), Paul A. Gurbel (2010, *Journal of the American College of Cardiology*) и Dominick J. Angiolillo (2011, *Circulation*) указују да варијабилност у одговору на антитромбоцитну терапију зависи од више фактора и да лабораторијски налази морају бити тумачени у ширем клиничком контексту.

У складу са тим, и најновије European Society of Cardiology (2018, *European Heart Journal*) и American College of Cardiology (2021, *Journal of the American College of Cardiology*) препоруке наглашавају значај интегративног приступа у процени ризика, који обухвата клиничке, анатомске и процедурне факторе, а не искључиво лабораторијске параметре.

У целини посматрано, резултати ове докторске дисертације не само да су у складу са најрелевантнијим савременим студијама и смерницама, већ и додатно потврђују став да резистенција на ацетилсалицилну киселину, иако релативно честа, има ограничен клинички значај у раном постоперативном периоду. Истовремено, они доприносе бољем разумевању сложених механизма који одређују исход хируршке реваскуларизације

миокарда и указују на неопходност индивидуализованог и мултифакторског приступа у процени ризика и планирању терапије код ових болесника.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. *Milacic P, Tabakovic Z, Ivanovic M, Petrovic I, Milojevic M, Rakocovic J, Stojanovic I, Micovic S, Zivkovic I. Aspirin Responsiveness and Early Saphenous Vein Graft Occlusion After Coronary Artery Bypass Grafting: A CT Coronary Angiography Study. Medicina 2026, 62(2):367. M21 ИФ: 2.40*
2. *Milacic P, Stojanovic I. Rezistencija na acetilsalicilnu kiselinu kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću – klinički značaj i terapijske strategije. Medicinski podmladak. 2026; 81(1)*

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Петра Милачића је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 17.03.2021. године под бројем: 1322/III-15 и Етичким одбором здравствене установе Института за кардиоваскуларне болести Дедиње, од дана 13.12.2018. године, под бројем 6898.

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Преваленција резистенције на ацетилсалицилну киселину и њен утицај на ране исходе хируршке реваскуларизације миокарда“ др Петра А. Милачића представља оригиналан, методолошки добро осмишљен и научно релевантан рад у области кардиохирургије и клиничке кардиологије. Истраживање се бави актуелним и

клинички значајним проблемом варијабилности одговора на антитромбоцитну терапију, са посебним освртом на њен утицај у периоперативном периоду код болесника подвргнутих хируршкој реваскуларизацији миокарда.

Научни допринос ове дисертације огледа се пре свега у систематичном и свеобухватном сагледавању улоге резистенције на ацетилсалицилну киселину у специфичној клиничкој популацији. Кандидат је, применом савремених дијагностичких метода и адекватног студијског дизајна, показао да лабораторијски утврђена резистенција на ацетилсалицилну киселину, иако релативно честа, нема значајан утицај на ране постоперативне исходе, укључујући рану оклузију графтова и појаву главних кардиоваскуларних компликација. Ови резултати имају посебан значај јер доприносе прецизнијем дефинисању клиничке релевантности овог феномена, који је у досадашњој литератури често био предмет неусаглашених тумачења.

Поред тога, резултати истраживања указују на значај мултифакторског приступа у процени исхода хируршке реваскуларизације миокарда. Показано је да на исход лечења у већој мери утичу фактори као што су технички аспекти хируршког захвата, карактеристике графтова, хемодинамички услови и индивидуалне карактеристике пацијента, него изоловани лабораторијски параметри. На тај начин, ова дисертација доприноси ширем разумевању сложених механизма који одређују успех хируршког лечења коронарне артеријске болести.

Посебан значај рада огледа се и у његовим практичним импликацијама. Добијени резултати доводе у питање оправданост рутинске примене тестова за процену резистенције на ацетилсалицилну киселину код свих болесника који се подвргавају CABG процедури, што може имати значај у оптимизацији дијагностичких алгоритама и рационализацији здравствених ресурса. Ово је у складу са савременим тенденцијама у медицини, које теже ка персонализованом приступу и избегавању непотребних дијагностичких процедура.

Кандидат је у раду показао висок степен познавања савремених научних достигнућа у области, као и способност критичке анализе и интерпретације резултата. Методологија истраживања је адекватно изабрана и доследно примењена, уз примену савремених биостатистичких метода, што обезбеђује валидност и поузданост добијених резултата. Резултати су јасно и прегледно приказани, а дискусија је написана на начин који показује зрелост научног приступа и способност сагледавања проблема у ширем контексту.

Ова докторска дисертација у потпуности испуњава све критеријуме научноистраживачког рада. Циљеви су јасно дефинисани, истраживачка питања прецизно постављена, методологија је савремена и адекватна, а закључци су логични и у потпуности проистичу из добијених резултата. Рад представља значајан допринос постојећем корпусу знања и има потенцијал да утиче на даљи развој клиничке праксе у области кардиохирургије.

На основу свега наведеног, а имајући у виду и досадашњи научни рад кандидата, комисија једногласно предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Петра А. Милачића и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 04.05.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Светозар Путник

Доц. др Петар Вуковић

Доц. др Ивана Петровић

Ментор 1:

Проф. др Иван Стојановић

Ментор 2:

Проф. др Слободан Мићовић
